

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-061862

(43)Date of publication of application : 27.02.1992

(51)Int.Cl.

A61L 15/16  
A61B 17/12  
A61F 13/00  
D01F 4/00  
D04H 1/42

(21)Application number : 02-169866

(71)Applicant : KOKEN CO LTD

(22)Date of filing : 29.06.1990

(72)Inventor : MIYATA TERUO  
KUDOME SATORU  
SATO YUKIHIRO

(54) COLLAGEN FIBER HEMOSTATIC MATERIAL AND ITS MANUFACTURE

(57)Abstract:

PURPOSE: To ensure better blood absorption, make well fit to a bleeding part, and obtain quick blood coagulation and a higher hemostatic effect by having the fissure of fine cracks on the surface of a fiber bridged with the collagen molecules of a soluble collagen fiber.

CONSTITUTION: A collagen fiber hemostatic material is a flocculent or felt-like fiber bridged with collagen molecules of a soluble collagen fiber. The diameter of the fiber is 10 to 40 $\mu$ m, and the surface thereof has a fissure of fine cracks. The fiber is novel so far as made of the bridged collagen molecules of a soluble collagen fiber and made to have a fissure of fine cracks on the surface thereof. The bridged collagen fiber used for the hemostatic material has a fissure of fine cracks on the surface thereof and the surface area thereof becomes large. When attached to a bleeding part, therefore, the fiber well absorbs blood. In addition, the fiber is well fit to the bleeding part and, therefore, the coagulation of the blood is remarkably accelerated. Also, as the diameter of the fiber is taken at 10 to 40 $\mu$ m, it becomes easy to apply the hemostatic material for good contact with a bleeding part.

### LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than  
the examiner's decision of rejection or  
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-61862

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成4年(1992)2月27日

A 61 L 15/16  
A 61 B 17/12  
A 61 F 13/00  
D 01 F 4/00  
D 04 H 1/42

3 3 0  
3 0 0

A  
P

8932-4C  
7729-4C  
9047-3B  
7332-3B  
6779-4C

A 61 L 15/01

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全5頁)

⑭ 発明の名称 コラーゲン繊維止血材及びその製造方法

⑮ 特 願 平2-169866

⑯ 出 願 平2(1990)6月29日

⑰ 発 明 者 宮 田 暉 夫 東京都目黒区中根2-11-21 株式会社高研研究所内  
⑰ 発 明 者 久 留 哲 東京都目黒区中根2-11-21 株式会社高研研究所内  
⑰ 発 明 者 佐 藤 幸 宏 山形県鶴岡市宝田1-18-36 株式会社高研鶴岡工場内  
⑰ 出 願 人 株 式 会 社 高 研 東京都新宿区下落合3丁目5番18号  
⑰ 代 理 人 弁 理 士 田 中 宏 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

コラーゲン繊維止血材及びその製造方法

2. 特許請求の範囲

1. 可溶性コラーゲン繊維のコラーゲン分子を架橋した繊維の綿状物からなり、該繊維は太さ10～40μmであり、その表面に微細なひび割れ状の亀裂を有することを特徴とする止血材。

2. 可溶性コラーゲン繊維のコラーゲン分子を架橋した繊維のフェルト状物からなり、該繊維は太さ10～40μmであり、その表面に微細なひび割れ状の亀裂を有することを特徴とする止血材。

3. 可溶性コラーゲン繊維のコラーゲン分子をプロタミン複合体となした請求項1又は2記載の止血材。

4. 可溶性コラーゲン水溶液を凝固浴中に紡出し、繊維となし、架橋処理し、洗浄し、その後乾燥することを特徴とする止血材用コラーゲン繊維の製造方法。

5. 紡出後の繊維にプロタミンを反応させ複合体

となす請求項4記載の止血材用コラーゲン繊維の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、手術や外傷などによる出血を止めるためのコラーゲン繊維止血材及びその製造方法に関する。

(従来技術及び発明が解決しようとする課題)

従来より、外科手術時における臓器からの出血や血管吻合部からの出血、或は外傷による出血の際には、局所吸収性止血材が使用されている。

この吸収性止血材としては繊維物質を綿状の形態にしたものが、その操作性に優れているため多用されている。そして、酸化セルローズ繊維の綿状物を使用されたが、これは生体由来の物質でないため生体吸収性が遅い難点がある。そこで、生体吸収性がよく、しかもそれ自体血小板凝集能を有するコラーゲン繊維の綿状物が注目された。これは不溶性コラーゲンを切断して綿状物にしたものであるが、不溶性コラーゲンは製が困難で、

不純物の存在しない製品を得ることが難しかった。

近年、可溶性コラーゲンを紡糸して綿状にしたものを止血材に用いる方法が発表されている。これは豚皮をホモゲナイズしペプシン処理しコラーゲン溶液となし、これを凝固浴に紡出して平均径 $50\mu\text{m}$ の繊維として、2-5cmに切断後メタノールで脱塩、脱水、乾燥して綿状にする方法である[「人工臓器」19巻3号(1990)1235-1238頁]。この綿状の止血材は、精製されており、また生体吸収性もよいため優れたものであるが、その繊維の表面は比較的平滑であるため、出血部位に充填圧迫しても、血液の吸収性が充分でなく、また出血部位とのなじみが不充分であり、止血効果が充分発揮されない欠点がある。

本発明は、上記の欠点を解消した、コラーゲン繊維の止血材及びその製造方法を提供することを目的とする。

(課題を解決するための手段)

すなわち本発明は、可溶性コラーゲン繊維のコラーゲン分子を架橋した繊維の綿状物又はフェル

ト状物であって、該繊維は太さ $10-40\mu\text{m}$ であり、その表面に微細なひび割れ状の亀裂を有することを特徴とする止血材である。

本発明の止血材に用いる繊維、すなわち可溶性コラーゲン繊維のコラーゲン分子を架橋した繊維(以下単に架橋化コラーゲン繊維ともいう)であって、その表面に微細なひび割れ状の亀裂が存在する繊維は新規なものである。

本発明の止血材に用いる架橋化コラーゲン繊維は、その表面に微細なひび割れ状の亀裂が存在するので、表面積が大きくなり、出血部位に当接した場合に、全体的に血液をよく吸収し、また出血部位とのなじみがよいため、血液凝固速度が著しく速くなる。また繊維の太さを $10-40\mu\text{m}$ にしたことにより、出血部位に当接する当り操作性がしやすくなる。

この架橋化コラーゲン繊維は、綿状にして用いるのが、使用の簡便さから好ましい。しかし、架橋化コラーゲン繊維をフェルト状にして用いることもできる。綿状の形態にしておくと、形状を任

意に変えることができまた使用量の加減も容易であるので、種々の形状の出血部位に適用することができる。またこの綿状物を押しつぶしたり、或は繊維同志を接着してフェルト状物にして使用することもできる。

また本発明においては、可溶性コラーゲンとしてはアテロコラーゲン、コラーゲン分子中のカルボキシル基をエステル化したアテロコラーゲン誘導体などを用いることが出来る。

本発明の架橋化コラーゲン繊維は、例えば次のようにして製造する。

まず牛真皮などを酵素処理してアテロコラーゲンを抽出する。このアテロコラーゲンを脱パイロジエン、脱アルブミンなどして精製する。アテロコラーゲンは可溶性であるため精製が容易に行なえる。次いで、この精製アテロコラーゲンから紡糸液を調整する。紡糸液の濃度は2-20%が好ましい。この紡糸液を凝固浴中に紡出して可溶性コラーゲン繊維を得る。凝固浴には塩化ナトリウム、芒硝などの水溶液が用いられる。

紡糸した可溶性コラーゲン繊維は、次いでグルタルアルデヒド、エポキシ化合物等従来から使用されている架橋剤で架橋処理し、コラーゲン分子を架橋化する。架橋処理は紡糸した可溶性コラーゲン繊維を一旦乾燥してから施してもよく、紡糸後の濡れた状態のものに施してもよい。また架橋処理は酸性下でもアルカリ性下でも行なえる。

上記架橋処理を施した可溶性コラーゲン繊維は水に不溶性となる。そこで、この繊維を必要に応じて適当な長さに切断し、水洗して凝固液、未反応架橋剤などの不純物を除去する。

水洗処理した繊維を次いで凍結乾燥する。この凍結乾燥時に、架橋化コラーゲン繊維の表面がひび割れ状になり、第1-3図に示す如く無数の微細な亀裂が生じる。このため、従来の紡糸後メタノールで脱水乾燥した可溶性コラーゲンに比べて繊維の表面積が著しく増大し、血液の吸収性がよくなり、また出血部位とのなじみが良くなる。第1図は前記架橋化コラーゲン繊維の表面の顕微鏡写真であり、第2、3図はこの繊維の表面を更に拡大し

た顕微鏡写真である。

凍結乾燥は、水洗した繊維をそのまま多量の水分を含む状態で行なってもよいし、一旦遠心分離機などで脱水してから行なってもよい。前者の場合は凍結乾燥後の繊維が綿状の形態をしており、開繊処理の必要はないが、後者の場合は凍結乾燥後に開繊処理を施して綿状の形態にする。

凍結乾燥した架橋化コラーゲン繊維は、綿状あるいはフェルト状となし、 $\gamma$ 線、エチレンオキサイドガスなどで滅菌して、包装して使用者に供する。

本発明の方法によると、アテロコラーゲン等の可溶性コラーゲンを原料とするため、精製が容易であり、良品の繊維を得ることができる。

また本発明では、紡糸後の繊維をグルタルアルデヒド、エポキシ化合物などで架橋処理して、コラーゲン分子を架橋化するが、このように架橋化することにより、前記の水での洗浄が可能になると共に、コラーゲン繊維の生体吸収速度をコントロールすることができ、したがって使用部位の

らにペプシン0.1gを加えて、20℃で3日間攪拌を行った。この処理によって不溶性コラーゲンは溶解して粘稠な可溶性コラーゲン(すなわちアテロコラーゲン)溶液となった。このアテロコラーゲン溶液を伊過後、伊液をpH7.5に調整し、沈澱を生成させ、この沈澱を遠心分離器によって分離した後、蒸留水で3回洗浄を行いアテロコラーゲンを得た。

このアテロコラーゲンを3%の酸性溶液とした後に、直径70 $\mu$ mの穴200個がある1ノズルから飽和硫酸ナトリウム水溶液に押し出し紡糸した。出来た糸をそのままpH4の希塩酸に0.5%のグルタルアルデヒドを含む溶液(15%NaClを含む)に入れ15分浸した後に水で充分に洗った。水洗の終わった糸をだいたい5cmの長さに切断した後に、凍結乾燥を行った。これにより乾燥後そのまま綿状の止血材を得た。この止血材を $\gamma$ 線により滅菌を行い後記の実験に用いた。

#### 実施例2

実施例1で得た厚さ1cm程の綿状止血材をプレスを行い、厚さ3mmのフェルト状布の止血材を得

た。状態に応じて止血材の生体吸収速度を加減できるので便利である。

更に紡糸後の繊維にプロタミンを作用させて複合体を形成させ、その後洗浄、凍結乾燥してもよい。この場合、プロタミンを、グルタルアルデヒド、ジイソシアン酸ヘキサメチレン等の二官能性架橋剤を介してコラーゲンに結合させ、複合体を形成させる。このプロタミンを反応させたものは、特にヘパリンを抗血栓剤として使用する手術中の止血材として顕著な効果を発揮する。

また、本発明の止血材のpHは中性でも酸性でもよいが、酸性の方が止血効果が大きいので望ましい。

#### 実施例1

新鮮な仔牛の真皮を微細に粉砕し、この微細粉を0.1M酢酸トリウム水溶液でくり返し洗浄後、水洗した。次に水洗後の微細粉を0.5M酢酸水溶液を用いて抽出処理を行い、残液である不溶性コラーゲンを分別する。この不溶性コラーゲンを固濁状態で100g採取し、これに0.5M酢酸1 $\ell$ を加え、さ

た。

#### 実施例3

実施例1と同じ方法で紡糸した糸を、1%濃度の硫酸プロタミンに浸漬した後に、1%のグルタルアルデヒド溶液に10分間浸し架橋を行った。水洗後実施例1と同様に凍結乾燥を行いプロタミンを含む綿状止血材を得た。この止血材を $\gamma$ 線により滅菌を行い後記の実験に用いた。

#### 実施例4

実施例3で得た綿状止血材を実施例2と同様の方法でプレスすることにより、フェルト状布の止血材を得た。

#### 実施例5

実施例1と同じ方法で紡糸して得た糸を0.5%グルタルアルデヒドを含むpH9の弱アルカリ性水溶液に10分浸漬した後に、この糸をpH3の希塩酸水溶液に1時間浸す。充分に水洗後、実施例1と同様に凍結乾燥することにより綿状止血材を得た。

#### [実験]

実施例1及び3で得た止血材の効果をまずin vi-

tro で確認した。血液：止血材＝5.0ml：0.1g で用い凝固速度を測定したところ、実施例1で得た止血材は30秒程で凝固し、実施例3で得た止血材は18秒で凝固した。これに対し市販のセルロース製止血材では90秒程、また不溶性粉末状コラーゲン製止血材では40秒程で凝固し、本発明の止血材の効果が明らかとなった。

また犬の脾臓を用いた動物実験も行った。すなわち脾臓をナイフで切り取り、この時の出血を止血する時間により止血効果を確認した。その結果、実施例1で得た止血材では150秒、実施例3で得た止血材では175秒で止血できたのに対し、市販のセルロース製止血材では310秒、また不溶性粉末状コラーゲン製止血材では190秒止血に時間がかかり本発明の止血材への効果が明らかとなった。

#### (発明の効果)

本発明の止血材は、生体由来の材料であるコラーゲン繊維を用いたので、異物反応がなく、生体吸収性が高い。また紡糸の原料コラーゲンとして可溶性コラーゲンを用いたので、精製が容易であ

り良質の製品が得られる。そしてその繊維表面には、微細なひび割れ状の亀裂が存在しているので、血液の吸収性が良く、また、出血部位とのなじみが良いので、血液凝固が迅速に行え、止血効果が著しい。また繊維の太さを10-40 $\mu$ mとし、綿状ないしフェルト状としたので、如何なる形状の止血部位にも容易に適用することができる。

また紡糸した可溶性コラーゲン繊維の架橋化の程度により生体吸収性コントロールできるので、出血部位の状態に応じてその生体吸収性を適宜変えることができるので便利である。更に紡糸した可溶性コラーゲン繊維にプロタミンを反応させ複合体となすことによってヘパリン前投与等の場合でも良好に止血効果を発揮させることができる。

そして、本発明の止血材の原料たる、表面に微細なひび割れ状の亀裂を有する架橋化コラーゲン繊維は、可溶性コラーゲンを紡糸、架橋処理、水洗、次いで凍結乾燥するという簡単な方法によって容易に製造することができる。

#### 4. 図面の簡単な説明

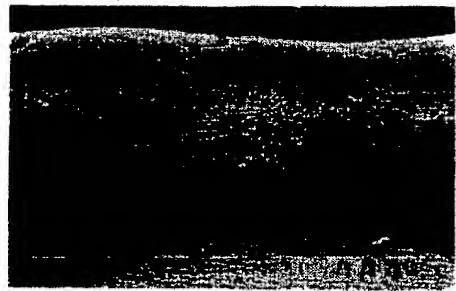
第1図は本発明の止血材の架橋化コラーゲン繊維の表面形状の顕微鏡写真であり、第2、3図は、それぞれ該表面を更に拡大した顕微鏡写真である。

出願人 株式会社 高 研  
代理人 弁理士 田 中 宏

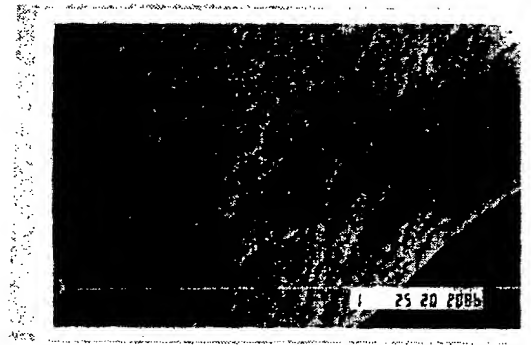
第 1 図



第 2 図



第 3 図

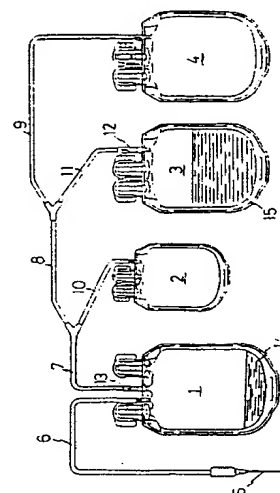


**(54) BLOOD SEPARATION DEVICE**

(11) 4-61861 (A) (43) 27.2.1992 (19) JP  
 (21) Appl. No. 2-172239 (22) 29.6.1990  
 (71) NISSHO CORP (72) SAKIKO HAGIWARA(2)  
 (51) Int. Cl.<sup>5</sup> A61J1/05, A61J1/10, A61M1/02

**PURPOSE:** To reduce the occurrence of unclassified forms of blood platelets, and enable blood platelets as well as an erythrocyte preservation liquid additive to be stored for a long time and with safety by using polyolefin containing a plasticizer for making a slave bag for preliminarily storing the erythrocyte preservation liquid additive.

**CONSTITUTION:** A blood separation device comprises a master bag 1 preliminarily containing an anti-hemagglutination agent 14 and having a size enough to add erythrocyte preservation liquid additive 15 to blood from a blood donor, or the erythrocyte thick liquid thereof, the first slave bag 2 of size enough to store an intermediate phase blood component obtained through the centrifugal separation of the blood in the master bag 1, the second slave bag 3 of size enough to preliminarily store the aforesaid liquid additive 15, the third slave bag 4 of size enough to store a blood component mainly composed of blood plasma in a supernatant obtained through the centrifugal separation of the blood in the master bag 1, tubes 7 to 11 for connecting the aforesaid bags to one another, and a tube 6 for connecting an injection needle 5 to the master bag 1. According to the aforesaid construction, the blood platelet is prevented from any damage.

**(54) COLLAGEN FIBER HEMOSTATIC MATERIAL AND ITS MANUFACTURE**

(11) 4-61862 (A) (43) 27.2.1992 (19) JP  
 (21) Appl. No. 2-169866 (22) 29.6.1990  
 (71) KOKEN CO LTD (72) TERUO MIYATA(2)  
 (51) Int. Cl.<sup>5</sup> A61L15/16, A61B17/12, A61F13/00, D01F4/00, D04H1/42

**PURPOSE:** To ensure better blood absorption, make well fit to a bleeding part, and obtain quick blood coagulation and a higher hemostatic effect by having the fissure of fine cracks on the surface of a fiber bridged with the collagen molecules of a soluble collagen fiber.

**CONSTITUTION:** A collagen fiber hemostatic material is a flocculent or felt-like fiber bridged with collagen molecules of a soluble collagen fiber. The diameter of the fiber is 10 to 40 $\mu$ m, and the surface thereof has a fissure of fine cracks. The fiber is novel so far as made of the bridged collagen molecules of a soluble collagen fiber and made to have a fissure of fine cracks on the surface thereof. The bridged collagen fiber used for the hemostatic material has a fissure of fine cracks on the surface thereof and the surface area thereof becomes large. When attached to a bleeding part, therefore, the fiber well absorbs blood. In addition, the fiber is well fit to the bleeding part and, therefore, the coagulation of the blood is remarkably accelerated. Also, as the diameter of the fiber is taken at 10 to 40 $\mu$ m, it becomes easy to apply the hemostatic material for good contact with a bleeding part.

**(54) SUTURE MATERIAL FOR MEDICAL USE**

(11) 4-61863 (A) (43) 27.2.1992 (19) JP  
 (21) Appl. No. 2-172240 (22) 29.6.1990  
 (71) NISSHO CORP (72) YOSHIHIKO KUBO(3)  
 (51) Int. Cl.<sup>5</sup> A61L27/00

**PURPOSE:** To maintain the inner vagina retaining force and airtightness of a suture material, and ensure the adhesion thereof as an integral part of viable tissue even after transplantation into a body by making the suture material of the union or knit cloth of an in vivo absorbable polymeric yarn and an in vivo non-absorbable polymeric yarn.

**CONSTITUTION:** A tubular body is an artificial blood vessel formed with a suture material for medical use and has an annular rib 21 formed with the spiral winding of the union or knit cloth 22 of an in vivo absorbable polymeric yarn and in vivo non-absorbable polymeric yarn. The external surface of the tubular body concerned may be covered with a proteinic coat such as collagen and gelatin. Also, the internal surface may be coated with an anti-thrombus material. When the artificial blood vessel so made is buried in a body, the in vivo absorbable polymeric system as one of the components of the union or knit cloth constituting the tubular body is absorbed into the living body, due to the break of a main chain for the polymer and decomposition with the elapse of time. Furthermore, a granulation tissue enters a gap in the in vivo non-absorbable polymeric yarn. As a result, the artificial blood vessel adheres and is fixed to the viable tissue.